

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-002559

(43)Date of publication of application : 09.01.2001

(51)Int.Cl.

A61K 7/48

A61K 7/00

A61K 31/07

A61K 31/11

A61K 31/19

A61K 31/203

A61K 31/232

A61K 35/78

A61P 17/16 A61P 29/00

(21)Application number : 2000-141419 (71)Applicant : UNILEVER NV

(22)Date of filing : 15.05.2000 (72)Inventor : YUUMA SANTANAMU
WEINKAUF RONNI LYNN
PALANKER LAURA ROSE

(30)Priority

Priority number : 99 136191 Priority date : 27.05.1999 Priority country : US

(54) TURMERIC ACTING AS ANTI-INFLAMMATORY AGENT IN COMPOSITION
CONTAINING HYDROXY ACID OR RETINOID

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a cosmetic composition for skin care by including such a cosmetic active ingredient as a hydroxy acid, turmeric essence at a specific level or the like so as to be capable of reducing or eliminating inflammation and irritation caused by the hydroxy acid and the like while maintaining the effects thereof.

SOLUTION: This composition is obtained by including (A) a cosmetic active ingredient selected from hydroxy acids such as glycolic acid, and retinol, retinoic acid, retinal, 2-5C retinyl ester and mixtures thereof, (B) a turmeric essence at about 0.01-20 wt.% and (C) a vehicle such as water permissible in cosmetics. The content of the above hydroxy acid to be included is preferably 0.01-20 wt.% based on the whole composition, and that of the retinoid such as the above retinol is preferably 33-330,000 IU per g of the composition. The content of the component C is preferably about 80-90 wt.% based on the composition.

(14)

特開2001-2559

【外國語明細書】

1. Title of Invention**TURMERIC AS AN ANTI-IRRITANT IN COMPOSITIONS
CONTAINING HYDROXY ACIDS OR RETINOLIDS****2. Claims**

1. A cosmetic skin care composition having reduced irritation and sting, comprising:
 - (i) a cosmetic benefit ingredient selected from the group consisting of a hydroxy acid, retinol, retinoic acid, retinal, C₂-C₅ retinyl ester and mixtures thereof;
 - (ii) turmeric extract in an amount of from about 0.01 to about 20 wt.%; and
 - (iii) a cosmetically acceptable vehicle.
2. The composition of claim 1 wherein the cosmetic benefit ingredient is a hydroxy acid, which is present in an amount of from about 0.01 to about 20% by weight of the composition.
3. The composition of claim 2 wherein the amount of the hydroxy acid is from about 0.1 to about 12% by weight of the composition.
4. The composition of claim 1 wherein the cosmetic benefit ingredient is a retinol or a retinyl ester, which is present in an amount of from about 33 to about 330,000 IU per gram of the composition.
5. The composition of claim 1 wherein the cosmetic benefit ingredient is selected from the group consisting of retinol, glycolic acid, lactic acid, and mixtures thereof.
6. A cosmetic method for reducing sting or irritation induced by the topical application of a composition containing a hydroxyacid or a retinoid, the method comprising topically applying turmeric extract.

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2. **** shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] (i) -- the makeup active principle chosen from the group which consists of a hydroxy acid, a retinol, a retinoic acid, retinal, C2-C5 retinyl ester, and its mixture, and (ii) about 0.01- the turmeric extractives of about 20% of the weight of an amount, and the vehicle permitted by cosmetics (iii) -- since -- the makeup constituent for skin care and cleaning with which the inflammation which changes, and the stimulus were mitigated

[Claim 2] A makeup active principle is about 0.01 of a constituent. - Constituent according to claim 1 characterized by being the hydroxy acid which exists in about 20% of the weight of an amount.

[Claim 3] The amount of a hydroxy acid is about 0.1 of a constituent. - Constituent according to claim 2 characterized by being about 12 % of the weight.

[Claim 4] A makeup active principle is per [33 / about] 1g of constituents. - Constituent according to claim 1 characterized by being the retinol or retinyl ester which exists in the amount of about 330,000 IU(s).

[Claim 5] The constituent according to claim 1 characterized by choosing a makeup active principle from the group which consists of a retinol, a glycolic acid, a lactic acid, and its mixture.

[Claim 6] The makeup method which carries out the external application application of the turmeric extractives in order to mitigate the stimulus or inflammation induced by the external application application of the constituent containing a hydroxy acid or a retinoid.

[Translation done.]

[Detailed Description of the Invention]

[0001] (Field of invention) this invention relates to the constituent and method of using a turmeric, in order to mitigate or cancel the skin inflammations or stimulus induced by a hydroxy acid or the retinoid. 0006] (Outline of invention) One purpose of this invention is offering the constituent which contains the makeup active principle chosen from the group which consists of a hydroxy acid ("HA") and a retinoid of a certain kind, and contains turmeric extractives further.

[0007] this invention offers the method of carrying out the external application application of the turmeric extractives, in order to mitigate the inflammation or the stimulus induced by the external application application of the constituent containing HA or a retinoid again. According to this invention method, turmeric extractives may coexist with HA and/or a retinoid in the same constituent, or may apply turmeric extractives as

an independent constituent.

[0008] According to this invention, the inflammation or the stimulus induced by HA and/or the external application application of a retinoid is mitigated or canceled by the external application application of turmeric extractives. In relation to this invention, the knowledge of the thing of a well-known anti-inflammatory agent for which all do not necessarily improve HA / retinoid induction inflammation was carried out.

[0009] (Detailed explanation) Please understand that all the numeric values shown into the text about the property of the amount of material or a reaction condition, and material and/or use are embellished with the term "abbreviation", except for the case where different directions among a processing example and a comparison example are specified. As long as there are no different directions, all amounts are weight [of a constituent] %s.

[0010] Turmeric extractives are the indispensable components of this invention constituent, and in order to mitigate or cancel the skin inflammation induced by a hydroxy acid and/or the retinoid, they are used according to this invention.

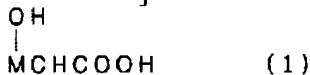
[0011] the amount of the turmeric extractives in this invention constituent -- general -- 0.01 to 20% of the weight of a constituent -- desirable -- 0.1 -- it is 1-5% of range most preferably -10%

[0012] A hydroxy acid promotes proliferation of the keratinocyte, increases the ceramide biosynthesis in the keratinocyte, increases the thickness of epidermis, increases the desquamation of the healthy skin, and recovers the smooth and more youthful skin as the result.

[0013] A hydroxy acid may be chosen from the combination of an alpha-hydroxy acid, a beta-hydroxy acid (for example, salicylic acid), another hydroxycarboxylic acid (for example, a dihydroxy carboxylic acid, a hydroxy-dicarboxylic acid, a hydroxy tricarboxylic acid) and its mixture, or those stereoisomers (DL, D, or L).

[0014] A hydroxy acid is general structure (1): [0015] preferably

Formula 1]



It is chosen from the alpha-hydroxy acid which has [it is the hydrocarbon chain of the saturation among a formula which M is hydrogen or contains one to 27 carbon atoms or an unsaturation, the shape of a straight chain, and the letter of branching].

[0016] A hydroxy acid is more preferably chosen from a lactic acid, a 2-hydroxy octanoic acid, a hydroxy lauric acid, a glycolic acid, and its mixture. The L-isomer is more desirable when a stereoisomer exists.

[0017] Please understand that a hydroxy acid may exist as a salt like an ammonium salt, potassium salt, or sodium salt according to pH of a constituent.

[0018] Although this invention constituent can have arbitrary 2.0-10pH within the limits of the whole, when a constituent is acid pH, it is especially most preferably effective at the time of pH of 2-4 (when especially a constituent contains a hydroxy acid). The reason is that inflammation nature is [especially the constituent of such pH] strong.

[0019] A retinoid is in of the keratinocyte. vitro proliferation is promoted, the thickness of the skin is increased and the collagen composition by the skin fibroblast is increased. The injury by daylight is defended as this result, and the smoothness of the skin with many wrinkles is recovered. the "retinoid" used in the text -- a term includes a retinoic acid, a retinol, retinal, and C2-C5 retinyl ester These matter is because inflammation

nature is the strongest. a "retinoic acid" -- a term includes a 13-cis-retinoic acid and a **-transformer retinoic acid

[0020] a "retinol" -- a **:transformer-retinol [in which a term includes the following retinol isomers], 13-SHISU-retinol, 11-SHISU-retinol, 9-SHISU-retinol, 3, and 4-didehydro-retinol Desirable isomers are a **:transformer-retinol, a 13-SHISU-retinol, 3, a 4-didehydro-retinol, and a 9-SHISU-retinol. A **:transformer-retinol is the most desirable at the reason for being easy to receive in a commercial scene.

[0021] Retinyl ester is ester of a retinol. The term a "retinol" was defined above. the retinyl ester suitably used by this invention -- C2-C5 ester of a retinol -- desirable -- C2 and C -- it is C2 ester in the reason for being easy to receive in a commercial scene most preferably 3 ester As retinyl ester included by this invention, acetic-acid retinyl, propionic-acid retinyl, butanoic acid retinyl, and retinyl pen TANORATO are well-known again.

[0022] Especially the remarkable advantage of this invention constituent is being able to use a lot of hydroxy acids or retinoids, without producing skin inflammation. The amount of the hydroxy-acid component which exists in this invention constituent is 4 to 12 % of the weight 0.1 to 12% of the weight 0.01 to 20% of the weight preferably.

[0023] In this invention constituent, 330 to 16,500 IUs of retinoids hit 1g of constituents, and they may exist in the amount of 1,650-6,600IU most preferably 33 to 330,000 IU. Also in this case, a lot of retinoids can be used into this invention constituent, without producing skin inflammations by coexistence of turmeric extractives.

[0024] The most desirable this invention constituent that contains turmeric extractives as an anti-inflammatory agent contains a retinol, acetic-acid retinyl, a glycolic acid, and/or a lactic acid. The reason is that the knowledge of rationing a makeup active principle effectively especially was carried out although induction of inflammation also showed these components.

[0025] The constituent for skin care and cleaning of this invention contains the vehicle or support permitted by cosmetics again. These are inactive, are components which exist usually most, and achieve the function which rations an active ingredient, i.e., an active principle.

[0026] As vehicles other than water, there are the skin malagma of the shape of a solid-state and a liquid, a solvent, a moisturizer, a thickener, and powder. Especially desirable non-aquosity support is poly dimethylsiloxane and/or a poly dimethylphenyl siloxane. The silicone of this invention is good with the silicone which has the arbitrary viscosity of the range of about ten to 10,000,000 centistokes at 25 degrees. Especially the mixture of hypoviscosity silicone and hyperviscous silicone is desirable. These silicone is General. Electric It is Dow as Trademark Vicasil, and SE and SF from Company. Corning It is sold as 200 and 550 series from Company. the amount of the silicone which may be used in this invention constituent -- 5 to 95% of the weight of the range of a constituent -- it is the any value of 25 to 90% of the weight of the range preferably The amount of a vehicle is [- It is good in about 99% of the weight of the range.] about 2 of the weight of all constituents. - It is about 50 preferably about 99% of the weight. - It is about 80 most preferably about 99% of the weight.

[0027] According to this invention, a vehicle contains at least 60% of the weight of water to the weight of a vehicle preferably. In order to improve skin distribution of a hydroxy acid It is desirable that this invention constituent is an oil-water emulsion (the

combination variable over skin distribution of Sah A. and an "alpha-hydroxy acid (lactic acid), and the in-vitro effect of matter structure ()). [An in-vitro study] of the effect of formulation variables and product structure on the delivery of alpha-hydroxy acid (Lactic acid) to skin", MSc Thesis, Department of Pharmaceutical Sciences of the College of Pharmacy and University of Cincinnati OH, July 1996 references. Since the opportunity for inflammation/stimulus to be induced with the improvement of such distribution increases, in such an emulsion, use of turmeric extractives becomes indispensable. In the desirable oil-water-type emulsion by this invention, water constitutes at least 50% of the weight of the emulsion of this invention, and constitutes 50 to 70 of the weight of a constituent weight most preferably.

[0028] The active ingredient of various kinds may exist in arbitrary skin effective matter and the makeup constituent of a cosmetics according to this invention. It is defined as active ingredients being skin effective matter other than the skin malagma and the component aiming only at an improvement of the physical characteristic of a constituent.

[0029] Although the wrinkle prevention compound, the suntan inhibitor, and the suntan agent were made to contain in the example, limitation is not carried out to these kinds.

[0030] A suntan inhibitor is the matter of daily use aiming at interception of ultraviolet rays. Typical compounds are a titanium dioxide, a PABA derivative, SHINNAMIN acid chloride, and a salicyte. For example, octyl methoxycinnamate and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (known also as an oxy-benzophenone) can be used. Octyl methoxycinnamate and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone are Trademark Parsol, respectively. It is marketed as MCX and Benzophenone-3. The exact amount of the suntan inhibitor used into an emulsion may be adjusted according to the degree of defense of the request to solar ultraviolet rays.

[0031] The functional component of another kind in the makeup constituent of this invention is a thickener. A thickener usually exists 0.1 to 2.0% of the weight of a constituent in the desirable arbitrary amount of about 0.5 to 10% of the weight of within the limits. A typical thickener is B.F. Goodrich. It is the bridge formation polyacrylate material marketed as a trademark Carbopol from Company. Gum like a xanthene, the carrageenin, gelatin, a karaya, pectin, and algarroba gum can also be used. In some cases, the thickening function accompanies at the matter which functions as silicone or skin malagma. For example, ester like the silicone gum exceeding 10 centistokes and a stearin acid glycerol has the double function.

[0032] You may make powder mix in the makeup constituent of this invention. As these powder, a choke, talc, the acid clay, a kaolin, starch, smectite clay, the magnesium aluminum silicate that denaturalized chemically, the montmorillonite clay which denaturalized organically, a hydration aluminum silicate, a fumed silica, aluminum starch octenil succinate, and its mixture exist.

[0033] Moreover, you may make another auxiliary minor constituent mix in a makeup constituent. There are a coloring agent, an opacifier, and perfume as these components.

[0034] The amount of another component matter of these is good in the arbitrary amount of 0.001 to 20% of the weight of within the limits of a constituent.

[0035] The use this invention constituent of a constituent is used as matter with the operation which mainly prevents or suppresses the appearance of the operation which prepares especially the state of the skin with the gestalt of the product which carries out an external application application at Homo sapiens's skin, and smooths the skin and the

skin with many wrinkles, or the aged skin.

[0036] or [applying to the skin and extending using a hand, a finger, or a suitable device, if needed, by applying small quantity, for example, the constituent of one to 100 ml, from the suitable container or suitable applicator for an exposed region of the skin, in the case of use] -- and/or, it rubs in

[0037] According to this invention method, the inflammation of the skin induced by the active ingredient is mitigated or canceled by the external application application of turmeric extractives. Turmeric extractives may coexist with an active ingredient, or an active ingredient may be applied independently to the skin.

[0038] The external application constituent for skin care and cleaning of a product gestalt and a packing this invention may be prepared as a compound of the gestalt of a lotion, a milky lotion, a cream, or gel. A constituent can be packed in the suitable container which suits viscosity and suits the use for consumers of a schedule. For example, a lotion or a milky lotion can be packed in **, a roller ball applicator, a capsule, a propellant drive aerosol device, or a suitable container with a finger operation pump. When a constituent is a cream, a constituent can be easily held in a jar ** of non-deformans, an extraction container like a tube, or with a lid.

[0039] Therefore, this invention offers the synzesis container which held the constituent permitted as cosmetics like a definition in the text again.

[0040] Turmeric extractives may be packed independently of the constituent containing HA and/or a retinoid.

[0041] The following specific examples explain this invention still in detail. However, this invention is not limited to these examples. The turmeric extractives used in the example are C.V.Alam. Sari, Indonesia, shell trademark Extract Curcuma/Extract It was obtained as Temugiring. This contained 0.0009% of curcumine.

[0042] an example 1 -- this example -- a turmeric and the anti-inflammation capacity of a curcumine -- in It inspected by the vitro examination. It is well-known that the interleukin 1 (IL-1) which is a cytokine has a pro inflammation operation of the skin. IL-1 separates prostaglandin E 2 (PGE2), and this prostaglandin E 2 causes skin inflammations. It can be expected that the compound which can check the PEG2 isolation produced by IL-1 has an anti-inflammation property. Moreover, it is reported that matter like a hydroxy acid separates IL-1 on the skin. In this example, the capacity of the test compound which checks the induction of PGE2 by cytokine IL-1 was examined.

[0043] Seeding of a newborn infant's Homo sapiens skin fibroblast (from CA;passage 5-9 to Clonetics Corp., San Diego, and acquisition) was carried out to the tissue culture processing plate (Corning-Costar, Corning, NY) of 96 wells by the density of 7500 cells per well. The used culture medium was a reforming Eagle's medium (DMEM) (Life Technologies, Gaithersburg, MD) of Dulbecco of high grape sugar who filled up L-glutamine of 2mM, 10% of foetal-calf-serum albumin, the antibiotic solution, and the anti-fungal solution (all come to hand from Life Technologies). The non-blood serum DMEM of 200microl washed each well twice 48 hours after, and the cell was medicated with the DMEM+L-glutamine of 200microl containing 1 ng/ml IL-1 or IL-1, and a test compound (turmeric extractives or curcumine). The curcumine was purchased from Sigma. Microscope observation of the qualitative survival rate of a cell was carried out 6 hours after, and it froze until it collected and analyzed the culture medium. Each processing was performed by 4 duplications.

[0044] The enzyme immunoassay was carried out using PGE2 commercial kit (Amersham, Buckinghamshire, England). The precoat of the PGE2-specific antibody is carried out to 1 set of microtiter wells. An assay is based on competition with the non-indicator PGE2 (the standard or sample) and the peroxidase labeling PGE2 of a constant rate to the PGE2-specific antibody of the fully combined amount of limits. The standard of 0, 1, 2, 4, 8, 16, and a 32pg(s) / well or the culture medium of 50microl / well was applied using the phosphate buffer of 0.1M of 50microl / well, and pH 7.5, and it maintained at 4 degrees for 3 hours. The horseradish peroxidase combination PEG2 of 50microl / well was added to all wells after the end of this incubation, and the plate was incubated at 4 degrees C for 1 hour. The plate was washed 4 times by the phosphate buffer of 0.01M of 300microl / well containing 0.5% of Tween 20, and pH 7.5. The 3 in 20% dimethylformamide of 150microl / well, 3', 5, and 5'-tetramethyl benzidine / hydrogen-peroxide substrate was added, and the plate was correctly incubated for 30 minutes at the room temperature. The reaction was stopped by adding the sulfuric acid of 1M of 100microl / well. Spectramax The 340 microplate spectrophotometer (Molecular Devices, Sunnyvale, CT) was used, and the fixed quantity of the color of a well was carried out by reading the absorbance of 450nm. The standard curve was created and the amount of PGE2 in a sample was extrapolated from this curve.

[0045] The capacity of the compound which checks induction of PGE2 according the anti-inflammation effect of a test compound to IL-1 estimates. The effect of an anti-inflammatory agent is so high that prevention percent are high. The statistical significance was determined using the student tea examination. The obtained result is summarized in Table 1.

[0046]

[Table 1]

[0047] The result of Table 1 shows that the both sides of a curcumine and turmeric extractives produce anti-inflammation activity by this examination. However, the following analysis shows that the activity of turmeric extractives does not result from a curcumine. The turmeric extractives used in the above-mentioned experiment were 0.36% ethanol extracts of a turmeric. The curcumine content of the collected turmeric is 0.1%-0.24% (Korea, Chi et al., curcumine content of the cultivation turmeric of Saengyak Hakhoechi(1983)14(2)67-69). When it assumed that a curcumine content was 0.25%, the curcumine concentration in the turmeric extractives used here was 0.0009%. When it is used for an examination by 0.001% of concentration (experiment 1), it is [whether the curcumine contents of this examination are few, and] 0.9x106%. Experiment 3 shows that 0.002% of curcumine concentration is required in order to give activity equivalent to 0.001% of turmeric. Therefore, it is clear that the activity of a turmeric does not originate in the curcumine content.

[0048] The subject was examined [two or less-example] by the inflammation examining method of a publication.

[0049] The inflammation examining method 4 period contact patch test: The experimental purpose was comparing the inflammation level produced by the various examined substances after repetition of patch pasting. Under synizesis conditiuons, the examined substance was contacted on the skin and held. A panelist's overarm outside was

made into the pasting field. The patch (25mm Hill Top(registered trademark) Chamber to which the disk type Webri (registered trademark) pad of 18mm diameter was attached) was held in the predetermined position using the **** type dressing (Scanpor (registered trademark) tape). Both panelists' overarm was used. The patch was stuck by the arbitrary arrangement which balanced.

[0050] The patch was stuck in 9:00 a.m. on Monday, and it removed at 9:00 a.m. on Tuesday (24-hour contact). The patch of a new set was stuck in 3:00 p.m. on Tuesday, and it removed at 9:00 a.m. on Wednesday (18-hour contact). The set [third] patch was stuck in 3:00 p.m. on Wednesday, and it removed at 9:00 a.m. on Thursday (18-hour contact). The patch of the last set was stuck in 3:00 p.m. on Thursday, and it removed at 9:00 a.m. on Friday (18-hour contact).

[0051] Whenever it removed the patch, the pasting part was washed with hot water every, and it dried with the towel. In order to check the place to evaluate and future patch pasting places, the examination part was marked with the skin marking pen for surgery. The examination part was evaluated in advance of the resumption of patch pasting at 3:00 p.m. on Tuesday under examination, Wednesday, Thursday, and Friday.

[0052] The rubor of the degree of middle of an examination part, dryness, and/or skin inflammation like an itch are expected. There may also be swelling of an examination part. When the rubor of a degree is accepted in one of examination parts in the middle on the occasion of evaluation or swelling is accepted, patch pasting to this examination part is not resumed.

[0053] Two skillful examiners attached ranking for the examination part of each arm by viewing under fixed lighting. The ranking of an examination part was attached to the heavy order of a symptom. The examiner who performed ranking of the first evaluation period continued ranking of the part under this examination every day.

[0054] The part which produced the heaviest response was made into the minimum results in ranking of a reaction. The part which produced the heavy response in the second was made into low results the second. It did not carry out attaching ranking by force. The average of ranking was made into the results, when two or three parts had not produced the response at all or had produced the same response (there is no difference between parts). Ranking when the grade of inflammation stops an examination about the part which stopped the examination owing to was made into the results of the part.

[0055] The result of ranking of statistical-analysis patch processing was statistically compared by nonparametric statistics. Friedman's ranking sum (Freidman's Rank Sum) was used and the examined substance containing an anti-inflammatory agent was compared with the correspondence contrast only containing a hydroxy acid and/or a retinoid. The panelist was processed as a block (that is, each panelist was examined by each test processing), using analysis of Friedman, it is at each evaluation time and processing was compared with the compound 2. The value of $p < 0.1$ was made into the statistical significant value.

[0056]

[Table 2]

[0057] The additional component replaced with water was added in the following examples.

[0058] The constituent containing the component shown in Tables 2 and 2A was examined by the inflammation examining method. 20 subjects were examined in the examination of Table 2, and 17 subjects were examined in the examination of table 2A. The obtained result is summarized in Tables 2 and 2A. There are so few grade of inflammation that the ranking sum is large.

[0059]

[Table 3]

[0060]

[Table 4]

[0061] the constituent (constituent #2) which contains 8% of glycolic acid, and 0.075% of retinol after four contact from the result of Table 2 -- the base -- it becomes clear that it was inflammation nature more nearly intentionally than compound #1 Sambucus (#4) or 3% black KARANTO seed oil (#3) did not mitigate inflammation intentionally 1%. Sambucus and a black KARANTO seed oil are well-known anti-inflammatory agents. However, neither of the matter was effective in mitigation of an alpha hydroxy acid / retinol induction inflammation.

[0062] By contrast, turmeric extractives (constituent #7) mitigated intentionally the inflammation induced with a constituent 5 (8% glycolic-acid content) and a constituent 6 (8% glycolic acid, ethanol content, more suitable contrast of this experiment) so that the result of table 2A might prove.

[0063] It examined by the constituents 1 and 2 containing the component shown in comparison example 3 table 3, and the inflammation examining method given [11-14] in an example 2. 17 subjects were examined. The obtained result is summarized in Table 3. There is so little inflammation that the ranking sum is large.

[0064]

[Table 5]

表 3
炎症試験結果

組成物#	成 分	順位和(4日)
1	基底配合	74.5 ^a
2	基底配合+8%グリコール酸+0.075%レチノール	61.5
11	組成物#2+1%緑茶	51.0
12	組成物#2+0.1%K2グリシルレチン酸	54.5
13	組成物#2+3%Quench T ^a	58.5
14	組成物#2+3%ポリオールプレポリマー-2 ^{**}	57.0

^a 統計的に組成物#2よりも低炎症性である。

* Centerchemの抗炎症剤（水、ブチレングリコール、コラナッツエキス、グアラナエキス及びマテエキス含有）。

**Penederm, Inc. の抗炎症剤（CFTA名称PPG-12/SMDI）。

[0065] Probably, it will be clear from the result of Table 3 that well-known anti-inflammatory agent's [each] examined the inflammation induced by constituent #2 (8%

of glycolic acid and 0.075% of retinol are contained) was intentionally unmitigable.
[0066] The typical oil-water-type emulsion of example 4 this invention within the limits is shown below.

[0067]

Chemical name	Weight %
propylene glycol	1.0
glycerols	1.0
hydroxyethyl celluloses	0.5
magnesium aluminum silicate	0.5
imidazolidinyl urea	0.5
tetrapod sodium EDTA	0.05
petrolatums	

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-2559

(P2001-2559A)

(43) 公開日 平成13年1月9日(2001.1.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	特許庁(参考)
A 6 1 K 7/48		A 6 1 K 7/48	
7/00		7/00	C
			H
			K
31/07		31/07	
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L 外国語出願 (全 36 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2000-141419(P2000-141419)	(71) 出願人	590003065 ユニリーバー・ナームローゼ・ベンノート シヤープ オランダ国ロッテルダム、ヴェーナ 455
(22) 出願日	平成12年5月15日(2000.5.15)	(72) 発明者	ユーマ・サンタナム アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07020、エツジウオーター、リバー・ロー ド・45、ユニリーバー・リサーチ・ユー・ エス・インコーポレイテッド気付
(31) 優先権主張番号	1 3 6 1 9 1	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄 (外3名)
(32) 優先日	平成11年5月27日(1999.5.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ヒドロキシ酸またはレチノイドを含有する組成物中の抗炎症剤として作用するターメリック

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 老化皮膚の回復や肌の明色化、あるいは加齢に伴うしみの治療などの化粧効果を有し、かつ塗布使用時の皮膚の炎症や発赤及び刺激感のない安全な化粧料を開発すること。

【解決手段】 ヒドロキシ酸及び／またはレチノイドを含有し、更に抗炎症／抗刺激剤としてターメリックエキスを含有する組成物。ヒドロキシ酸としてはグリコール酸や乳酸から選ばれ、レチノイドとしてはレチノール、レチノレイン酸、レチナールあるいはC₂-C₃レチニルエステルから選ばれる。

(2)

特開2001-2559

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (i) ヒドロキシ酸、レチノール、レチノイン酸、レチナール、 C_2-C_6 レチニルエステル及びその混合物から成るグループから選択された化粧有効成分と、

(ii) 約0.01-約20重量%の量のターメリックエキスと、

(iii) 化粧品に許容されるビヒクルと、から成る炎症及び刺激の軽減された皮膚手入れ化粧組成物。

【請求項2】 化粧有効成分が、組成物の約0.01-約20重量%の量で存在するヒドロキシ酸であることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 ヒドロキシ酸の量が組成物の約0.1-約12重量%であることを特徴とする請求項2に記載の組成物。

【請求項4】 化粧有効成分が、組成物1グラムあたり約33-約330,000IUの量で存在するレチノールまたはレチニルエステルであることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項5】 化粧有効成分が、レチノール、グリコール酸、乳酸及びその混合物から成るグループから選択されることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項6】 ヒドロキシ酸またはレチノイドを含有する組成物の外用塗布によって誘発される刺激または炎症を軽減するためにターメリックエキスを外用塗布する化粧方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】（発明の分野）本発明は、ヒドロキシ酸またはレチノイドによって誘発される皮膚の炎症または刺激を軽減または解消するためにターメリックを使用する組成物及び方法に関する。

【0002】（発明の背景）ヒドロキシ酸（HA）及びレチノイドは、光で傷んだ皮膚もしくは自然に老化した皮膚を回復させる、肌の色を明るくする、加齢に伴うしみを治療する、などの化粧効果を示すことが証明されている。残念なことにはこれらの物質を高濃度で使用したとき、皮膚の炎症、例えば塗布時の皮膚の発赤及び刺激感がしばしば生じる。組成物中の有効成分の量を減少させるかまたは有効成分の皮膚浸透を抑制することによって炎症を改善することはできる。これらの2つの改善方法の重大な欠点は、効果が低下することである。HAに関連した炎症は組成物のpHを上昇させることによって軽減できるが、この方法ではHAの皮膚浸透が抑制され、従って効果が低下する。HA及び/またはレチノイドの効果を維持しながらそれらの炎症作用を軽減または解消することが要望されている。

【0003】ターメリックはリンネ分類で *Curcuma longa* という植物の根茎の粉末である。ターメ

ミンが抗炎症活性及び抗酸化活性を有することは報告されている。Huangら、"マウスの腫瘍形成に対するクルクミンの抑制効果 (Inhibitory Effects of Curcumin on Tumorigenesis in Mice)", *Journal of Cellular Biochemistry Supplement* 27:26-34 (1997)、Mukundanら、"BP-DNA付加物に対するターメリック及びクルクミンの効果 (Effect of turmeric and curcumin on BP-DNA adducts)", *Carcinogenesis*, Vol. 14, No. 3, pp. 493-496 (1993) 及び Huangら、"マウス表皮中の *in vitro* リポキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼ活性に対するクルクミンの抑制効果 (Inhibitory Effects of Curcumin on *in vitro* Lipooxygenase and Cyclooxygenase Activities in Mouse Epidermis)", *Cancer Research* 51, 813-819 (1991)。

【0004】米国特許第5,053,222号 (Takasuら) は、幾つかのアルファ-ヒドロキシ酸、ビタミンA及びターメリックなどの種々の任意成分を含有し得るふけ処理用頭髮化粧品を開示している。米国特許第5,152,983号 (Nambudiryら) は、クルクミンのような1,3-ジケトンを含む日焼け防止組成物を開示している。Nambudiry組成物中には1,3-ジケトンが0.01-15%の量で存在している。対照的に、本発明組成物中のクルクミン含量は、ターメリックエキスを20%まで使用した場合であっても最大で0.0002%であり、Nambudiry特許の最小量を数倍も下回る量である。Nambudiry特許のクルクミン量を与えるに十分なレベルでターメリックエキスを使用するならば、容認できない黄色になるであろう。

【0005】上記の技術は、HA及び/またはレチノイドと共にターメリックエキスを本発明の特許請求の範囲に記載のレベルで含有する組成物を全く教示していない。上記の技術は、HA及び/またはレチノイドの使用に伴う炎症または刺激を軽減するためにターメリックエキスまたはクルクミンを使用することを教示しているとは考えられない。更に重要なことには、上記の技術は皮膚炎症を軽減するためにはクルクミンでなくターメリックエキスが不可欠であることを開示していない。これらの文献は逆に、ターメリックエキスの活性とクルクミンの活性とを同一視している。

【0006】（発明の概要）本発明の1つの目的は、ヒ

(3)

特開2001-2559

3

ターメリックエキスを含有する組成物を提供することである。

【0007】本発明はまた、HAまたはレチノイドを含有する組成物の外用塗布によって誘発される炎症または刺激を軽減するためにターメリックエキスを外用塗布する方法を提供する。本発明方法によれば、ターメリックエキスは同一組成物中にHA及び／またはレチノイドと共存してもよく、または、ターメリックエキスを独立の組成物として塗布してもよい。

【0008】本発明によれば、ターメリックエキスの外用塗布によって、HA及び／またはレチノイドの外用塗布によって誘発される炎症または刺激を軽減または解消する。公知の抗炎症剤の必ずしも全部がHA／レチノイド誘発炎症を改善しないことが本発明に関連して知見された。

【0009】（詳細な説明）処理実施例中及び比較実施例中または異なる指示が明記されている場合を除いて、材料の量または反応条件、材料の特性及び／または使用に関して本文中に提示されたすべての数値は“約”という用語で修飾されていることを理解されたい。異なる指示がない限り、すべての量は組成物の重量％である。

【0010】ターメリックエキスは、本発明組成物の必須成分であり、ヒドロキシ酸及び／またはレチノイドによって誘発される皮膚炎症を軽減または解消するために本発明に従って使用される。

【0011】本発明組成物中のターメリックエキスの量は、一般には組成物の0.01-20重量％、好ましくは0.1-10％、最も好ましくは1-5％の範囲である。

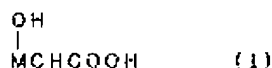
【0012】ヒドロキシ酸は、ケラチノサイトの増殖を促進し、ケラチノサイト中のセラミド生合成を増進し、表皮の厚みを増大し、健康な皮膚の落屑を増進し、その結果として、滑らかでより若々しい皮膚を回復させる。

【0013】ヒドロキシ酸は、アルファヒドロキシ酸、ベータヒドロキシ酸（例えば、サリチル酸）、別のヒドロキシカルボン酸（例えば、ジヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシジカルボン酸、ヒドロキシトリカルボン酸）及びその混合物またはそれらの立体異性体（DL、DまたはL）の組合せから選択され得る。

【0014】好ましくはヒドロキシ酸は、一般構造

(1) :

【化1】



〔式中、Mは、水素であるか、または、1-27個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和、直鎖状もしくは分枝

4

【0016】より好ましくはヒドロキシ酸は、乳酸、2-ヒドロキシオクタン酸、ヒドロキシラウリン酸、グリコール酸及びその混合物から選択される。立体異性体が存在するときは、L-異性体のほうが好ましい。

【0017】組成物のpH次第では、ヒドロキシ酸が例えばアンモニウム塩、カリウム塩またはナトリウム塩のような塩として存在し得ることを理解されたい。

【0018】本発明組成物は2.0-10の全体範囲内の任意のpHを有することができるが、組成物が酸性pHのとき（特に組成物がヒドロキシ酸を含有する場合）、最も好ましくは2-4のpHのとき特に有効である。その理由は、このようなpHの組成物は特に炎症性が高いからである。

【0019】レチノイドは、ケラチノサイトのin vitro増殖を促進し、皮膚の厚みを増大し、皮膚繊維芽細胞によるコラーゲン合成を増進する。この結果として、日光による損傷を防御し、皺の多い皮膚の滑らかさを回復する。本文中で使用された“レチノイド”なる用語は、レチノイン酸、レチノール、レチナール及びC₂-C₂₀レチニルエステルを包含する。何故ならこれらの物質は最も炎症性が高いからである。“レチノイン酸”なる用語は、13-シスレチノイン酸及び全トランスレチノイン酸を包含する。

【0020】“レチノール”なる用語は、以下のレチノール異性体を包含する：全トランスレチノール、13-シスレチノール、11-シスレチノール、9-シスレチノール、3,4-ジデヒドロレチノール。好ましい異性体は全トランスレチノール、13-シスレチノール、3,4-ジデヒドロレチノール、9-シスレチノールである。市場で入手しやすいという理由で全トランスレチノールが最も好ましい。

【0021】レチニルエステルはレチノールのエステルである。“レチノール”という用語に関しては上記に定義した。本発明で好適に使用されるレチニルエステルは、レチノールのC₂-C₂₀エステル、好ましくはC₂及びC₃エステル、最も好ましくは市場で入手しやすいという理由でC₂エステルである。本発明に包含されるレチニルエステルとしてはまた、酢酸レチニル、プロピオン酸レチニル、酪酸レチニル及びレチニルペンタノラートが公知である。

【0022】本発明組成物の特に顕著な利点は、皮膚炎症を生じることなくより多量のヒドロキシ酸またはレチノイドを使用し得ることである。本発明組成物中に存在するヒドロキシ酸成分の量は、好ましくは0.01-20重量％、より好ましくは0.1-12重量％、最も好ましくは4-12重量％である。

【0023】レチノイドは本発明組成物中に、組成物1グラムあたり33-330,000IU、好ましくは3

(4)

特開2001-2559

5

メリックエキスの共存によって皮膚の炎症を生じることなくより多量のレチノイドを本発明組成物中に使用し得る。

【0024】ターメリックエキスを抗炎症剤として含有する最も好ましい本発明組成物は、レチノール及び／または酢酸レチニル及び／またはグリコール酸及び／または乳酸を含有する。その理由は、これらの成分は炎症の誘発も示すが化粧有効成分を特に有効に配給することが知見されたからである。

【0025】本発明の皮膚手入れ用組成物はまた、化粧品に許容されるビヒクルまたは担体を含有する。これらは不活性であり、通常は最も多量に存在する成分であり、活性成分即ち有効成分を配給する機能を果たす。

【0026】水以外のビヒクルとしては、固体状または液体状の皮膚緩和专业、溶媒、保湿剤、増粘剤及び粉末がある。特に好ましい非水性担体は、ポリジメチルシロキサン及び／またはポリジメチルフェニルシロキサンである。本発明のシリコン類は、25°で約10-10,000,000センチストークスの範囲の任意の粘度をもつシリコンでよい。低粘度シリコンと高粘度シリコンとの混合物が特に好ましい。これらのシリコン類はGeneral Electric Companyから商標Vicasil, SE及びSFとして、Dow Corning Companyから200及び550シリーズとして販売されている。本発明組成物中で使用され得るシリコンの量は、組成物の5-95重量%の範囲、好ましくは25-90重量%の範囲の任意の値である。ビヒクルの量は、全組成物の重量の約2-約99重量%、好ましくは約50-約99重量%、最も好ましくは約80-約99重量%の範囲でよい。

【0027】本発明によれば、ビヒクルは好ましくはビヒクルの重量に対して少なくとも60重量%の水を含む。ヒドロキシ酸の皮膚配給を改善するために本発明組成物は油-水エマルジョンであるのが好ましい(Sah A., "アルファ-ヒドロキシ酸(乳酸)の皮膚配給に対する配合変数及び物質構造のin-vitro効果 (An in-vitro study of the effect of formulation variables and product structure on the delivery of alpha-hydroxy acid (lactic acid) to skin)", M.S. Thesis, Department of Pharmaceutical Sciences of the College of Pharmacy, University of Cincinnati OH, July 1996 参照)。このような配給の改善に伴って炎症/刺激が誘発される機会が増えるので、このようなエマルジョンに

6

発明のエマルジョンの少なくとも50重量%を構成し、最も好ましくは組成物の重量の50-70重量%を構成する。

【0028】任意の皮膚有効物質及び化粧品助剤

本発明の化粧組成物中には多様な種類の活性成分が存在し得る。活性成分は、皮膚緩和专业及び組成物の物理的特性の改善だけを目的とする成分以外の皮膚有効物質であると定義される。

【0029】実施例では酸防止化合物、日焼け防止剤及び日焼け剤を含有させたが、これらの種類に限定はされない。

【0030】日焼け防止剤は、紫外線の遮断を目的とする常用の物質である。代表的な化合物は、二酸化チタン、PABA誘導体、シナミン酸塩及びサリチル酸塩である。例えば、オクチルメトキシシナメート、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン(オキシベンゾフェノンとしても知られる)を使用し得る。オクチルメトキシシナメート及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンはそれぞれ商標Parasol MCX及びBenzophenone-3として市販されている。エマルジョン中に使用される日焼け防止剤の正確な量は太陽の紫外線に対する所望の防光度に従って調節され得る。

【0031】本発明の化粧組成物中の別の種類の機能成分は増粘剤である。増粘剤は、通常は組成物の0.1-2.0重量%、好ましくは約0.5-1.0重量%の範囲内の任意の量で存在する。代表的な増粘剤は、B. F. Goodrich Companyから商標Carbopolとして市販されている架橋ポリアクリレート材料である。キサンタン、カラゲナン、ゼラチン、カラヤ、ペクチン及びイナゴマメガムのようなガムも使用し得る。幾つかの場合には、シリコンまたは皮膚緩和专业として機能する物質に増粘機能が付随している。例えば、10センチストークスを上回るシリコンガム及びステアリン酸グリセロールのようなエステルは二重の機能を有している。

【0032】本発明の化粧組成物に粉末を混入させてもよい。これらの粉末としては、チョーク、タルク、酸性白土、カオリン、澱粉、スメクタイト粘土、化学的に変性したケイ酸アルミニウムマグネシウム、有機的に変性したモンモリロナイト粘土、水和ケイ酸アルミニウム、ヒュームドシリカ、アルミニウムスターチオクテニルスクシネート及びその混合物がある。

【0033】また、化粧組成物に別の補助的微量成分を混入させてもよい。これらの成分としては、着色剤、乳白剤及び香料がある。

【0034】これらの別の成分物質の量は組成物の0.001-20重量%の範囲内の任意の量でよい。

(5)

特開2001-2559

7

品の形態で、特に皮膚の状態を整えて皮膚を滑らかにする作用、また、皺の多い皮膚もしくは老化した皮膚の出現を防止もしくは抑制する作用をもつ物質として使用される。

【0036】使用の際には、少量、例えば1-100mLの組成物を皮膚の露出領域に適當な容器またはアプリケーションから塗布し、必要に応じて手または指または適當なデバイスを使用して皮膚に塗り延げるか及び／または擦り込む。

【0037】本発明方法によれば、活性成分によって誘発される皮膚の炎症はターメリックエキスの外用塗布によって軽減または解消する。ターメリックエキスは活性成分と共存してもよく、または活性成分とは独立して皮膚に塗布されてもよい。

【0038】製品形態及び包装

本発明の皮膚手入れ外用組成物はローション、乳液、クリームまたはゲルの形態の配合物として調製され得る。組成物は粘度に適合し且つ予定の消費者向け用途に適合する適當な容器に包装できる。例えば、ローションまたは乳液は罐またはロールボールアプリケーションまたはカプセルまたは推進薬駆動エアゾールデバイスまたは適當な指操作ポンプ付き容器に包装できる。組成物がクリームとき、組成物は非変形性の罐、チューブのような絞り出し容器または蓋付きの量に容易に収容できる。

【0039】従って、本発明はまた、本文中に定義のような化粧品として許容される組成物を収容した閉鎖容器を提供する。

【0040】ターメリックエキスはHA及び／またはレチノイドを含有する組成物とは独立に包装されてもよい。

【0041】以下の特定実施例で本発明を更に詳細に説明する。但し、本発明はこれらの実施例に限定されない。実施例で使用したターメリックエキスは、C. V. Alam Sari, Indonesia, から商標 Extract Curcuma/Extract Temugiringとして得られた。これは0.0009%のクルクミンを含有していた。

【0042】実施例1

この実施例では、ターメリック及びクルクミンの抗炎症能力をin vitro試験で検査した。サイトカインであるインターロイキン-1 (IL-1) が皮膚のプロ炎症作用を有することは公知である。IL-1はプロスタグランジンE₂ (PGE₂) を遊離し、このプロスタグランジンE₂ が皮膚の炎症の原因となる。IL-1によって生じたPGE₂ 遊離を阻害し得る化合物は抗炎症特性を有すると期待できる。また、ヒドロキシ酸のような物質は皮膚にIL-1を遊離させると報告されている。この実施例では、サイトカインIL-1によるPG

8

tics Corp., San Diego, CA; passage 5-9から入手) を96ウェルの組織培養処理プレート (Corning-Costar, Corning, NY) にウェルあたり7500細胞の密度で播種した。使用した培地は、2mMのL-グルタミン、10%のウシ胎血清アルブミンと滅生物質溶液及び抗真菌性溶液 (すべてLife Technologiesから入手) を補充した高ブドウ糖のダルベッコの改良イーグル培地 (DMEM) (Life Technologies, Gaithersburg, MD) であった。48時間後、各ウェルを200μlの無血清DMEMで2回洗浄し、1ng/mlのIL-1またはIL-1と被験化合物 (ターメリックエキスまたはクルクミン) を含有する200μlのDMEM+L-グルタミンを細胞に投与した。クルクミンはSigmaから購入した。6時間後、細胞の定性的生存率を顕微鏡観察し、培地を回収し、分析するまで冷凍した。各処理を4重複で行った。

【0044】市販のPGE₂キット (Amersham, Buckinghamshire, England) を使用してエンザイムイムノアッセイを実施した。PGE₂ -特異的抗体を1組のマイクロタイターウェルにプレコートする。アッセイは、十分に結合した副反応のPGE₂ -特異的抗体に対する非特異PGE₂ (標準またはサンプル) と一定量のペルオキシダーゼ標識PGE₂ との競合に基づく。0.1, 2, 4, 8, 16及び32pg/ウェルの標準または50μl/ウェルの培地を50μl/ウェルの0.1Mのリン酸塩バッファ、pH 7.5を用いて塗布し、4℃で3時間維持した。このインキュベーションの終了後、50μl/ウェルの西洋ワサビペルオキシダーゼ結合PEG2を全部のウェルに添加し、プレートを4℃で1時間インキュベートした。プレートを0.5%のトウイーン20を含有する300μl/ウェルの0.01Mのリン酸塩バッファ、pH 7.5で4回洗浄した。150μl/ウェルの20%ジメチルホルムアミド中の3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン/過酸化水素基質を添加し、プレートを室温で正確に30分間インキュベートした。100μl/ウェルの1Mの硫酸を添加することによって反応を停止させた。Spectramax 340マイクロプレート分光光度計 (Molecular Devices, Sunnyvale, CT) を使用して、450nmの吸光度を読取ることによってウェルの色を定量化した。標準曲線を作成し、この曲線からサンプル中のPGE₂ の量を算出した。

【0045】被験化合物の抗炎症効果をIL-1によるPGE₂ の誘発を阻害する化合物の能力によって評価する。阻害パーセントが高いほど、抗炎症剤の効果が高

(5)

特開2001-2559

9

10

【0046】

* * 【表1】

表1

処 理	PG/ML (AVG, N=4)	IL-1-誘発 PGE2の阻害%	P vs IL-1
実験1			
対照	26.5		
IL-1	486.9		
IL-1+ターメリック0.005%	22.7*	100	<0.001
IL-1+ターメリック0.001%	14.1*	102	<0.001
実験2			
対照	165.3		
IL-1	788.6		
IL-1+ターメリック0.01%	123.1	107	0.88
IL-1+ターメリック0.002%	69.6*	116	0.005
実験3			
対照	945.8		
IL-1	5545.7		
IL-1+クルクミン0.01%	745.7*	104	0.018
IL-1+クルクミン0.002%	458.5*	110	0.005
実験4			
対照	149.0		
IL-1	279.7		
IL-1+クルクミン0.01%	396.7	**	0.2
IL-1+クルクミン0.001%	206.5	56	0.39

*スチューデントT検定はIL-1α, p<0.05から有意に異なる結果を生じる。

**PGE2増加 (炎症増加)

【0047】表1の結果は、この試験ではクルクミン及びターメリックエキスの双方が抗炎症活性を生じることを示す。しかしながら以下の分析はターメリックエキスの活性がクルクミンに原因しないことを示す。上記実験で使用したターメリックエキスはターメリックの0.36%エタノール抽出物であった。回収したターメリックのクルクミン含量は0.1%-0.24%である (Korea, Chir, Saengyak Hakhoecchi (1983) 14 (2) 67-69の栽培ターメリックのクルクミン含量)。クルクミン含量が0.25%であると想定すると、ここで使用したターメリックエキス中のクルクミン濃度は0.0009%であった。0.001%の濃度で試験に使用したとき (実験1)。この試験のクルクミン含量は僅か0.9×10⁻⁶%である。実験3は、0.001%のターメリックと同等の活性を与えるためには0.002%のクルクミン濃度が必要であることを示す。従って、ターメリックの活性がそのクルクミン含量に起因しないことは明らかである。

【0048】実施例2

4 期間接触パッチテスト：試験の目的はパッチ貼付の反復後の種々の被験物質によって生じた炎症レベルを比較することであった。被験物質を閉鎖条件下で皮膚に接触させて保持した。パネリストの上腕外側を貼付領域とした。巻布型包帯 (Scanpor (登録商標) テープ) を使用してパッチ (18mm直径の円板型Webril (登録商標) パッドの付いた25mmのHill Top (登録商標) Chamber) を所定位置に保持した。パネリストの両方の上腕を使用した。釣合った任意の配置でパッチを貼付した。

【0050】パッチを月曜日の午前9時に貼付し、火曜日の午前9時に剥がした (24時間接触)。新しいセットのパッチを火曜日の午後3時に貼付し、水曜日の午前9時に剥がした (18時間接触)。第三セットのパッチを水曜日の午後3時に貼付し、木曜日の午前9時に剥がした (18時間接触)。最終セットのパッチを木曜日の午後3時に貼付し、金曜日の午前9時に剥がした (18時間接触)。

【0051】パッチを剥がす度に貼付部位を湯で洗浄

(7)

特開2001-2559

11

で試験部位をマークした。試験中の火曜日、水曜日、木曜日及び金曜日の午後3時のパッチ貼付再開に先立って試験部位を評価した。

【0052】試験部位の中等度の発赤、乾燥及び／または痒みのような皮膚炎症が予想される。試験部位の腫脹もあり得る。評価の際にいずれかの試験部位に中等度の発赤が認められたり腫脹が認められたりしたときはこの試験部位に対するパッチ貼付を再開しない。

【0053】2人の熟練の試験官が一定の照明下で各腕の試験部位を目視によって順位を付けた。症状の重い順に試験部位の順位を付けた。最初の評価期間の順位付けを行った試験官がこの試験中の部位の順位付けを毎日継続した。

【0054】反応の順位付けにおいては、最も重い応答を生じた部位を最低の成績とした。二番目に重い応答を生じた部位を二番目に低い成績とした。無理に順位を付けることはしなかった。2つまたは3つの部位が全く応

12

答を生じていなかったり同じ応答（部位間に差がない）を生じていたときは、順位の平均をその成績とした。炎症の程度が原因で試験を中止した部位に関しては、試験を中止したときの順位をその部位の成績とした。

【0055】統計的分析

パッチ処理の順位付けの結果をノンパラメトリック統計法によって統計的に比較した。フリードマンの順位和（Friedman's Rank Sum）を使用して、抗炎症剤を含有する被験物質をヒドロキシ酸及び／またはレチノイドだけを含有する対照対照に比較した。パネリストをブロックとして処理し（即ち、各パネリストを各試験処理で試験した）、フリードマンの分析を使用して各評価時点で処理を配合物2に比較した。p<0.1の値を統計的有意値とした。

【0056】

【表2】

(8)

特開2001-2559

13

14

エマルジョンの基礎配合物

完全化学名またはCTA名	商品名及び受容有効成分%	重量%
脱イオン水		46.54
ジナトリウムEDTA	Sequesterene Na2	0.05
ケイ酸アルミニウムマグネシウム	Veegum Ultra	0.6
メチルパラベン	Methyl Paraben	0.15
シメチコーン	DC Antifoam Emulsion	0.01
ブチレングリコール1,3	Butylene Glycol 1,3	3.0
ヒドロキシエチルセルロース	Natrosol 250HHR	0.5
グリセリン, USP	Glycerine USP	2.0
キサントガム	Keltrol 1000	0.2
トリエタノールアミン	Triethanolamine99(%)	1.2
ステアリン酸	Pristerene 4911	3.0
プロピルパラベンNF	Propylparaben NF	0.1
グリセリルヒドロステアレート	Naturechem GMS	1.5
ステアリルアルコール	Lanette 18DE0	1.5
パルミチン酸イソステアリル	Protachem ISP	6.0
C12-C15アルコールオクタノエート	Hetester FA0	3.0
シメチコーン	Silicone Fluid 200(50cts)	1.0
コレステロールNF	Cholesterol NF	0.5
ステアリン酸ソルビタン	Sorbitan Stearate	1.0
ブチル化ヒドロキシトルエン	Embanox BHT	0.05
酢酸トコフェリル	Vitamin E Acetate	0.1
PEG-100ステアレート	MYRJ 59	2.0
ナトリウムステアロイルラクチレート	Pationic SSL	0.5
パルミチン酸レチニル	Vit.A Palmitate 84%	0.06
ヒドロキシカプリル酸	Hydroxy caprylic acid	0.1
脱イオン水		99.80まで
アルファ-ビサボロール	Alpha-bisabolol	0.2
pH		7-8

【0057】以下の実施例では水に代わる追加成分を添加した。

【0058】表2及び2Aに示す成分を含有する組成物を炎症試験法で試験した。表2の試験では20人の被験者を試験し、表2Aの試験では17人の被験者を試験し

た。得られた結果を表2及び2Aにまとめる。順位相が大きいほど、炎症の程度が少ない。

【0059】

【表3】

40

(9)

特開2001-2559

15

16

表 2

炎症試験結果

組成物	成 分	順位和(4日)
1	基底配合	68.6*
2	対照:基底配合+8%グリコール酸と0.075%レチノール	46.5
3	組成物#2+3%ブラックカラント種子油	58.0
4	組成物#2+1%Sambucus	44.5

*組成物#2よりも有意に低炎症性である。

【0060】

* * 【表4】

表 2 A

炎症試験結果

組成物	成 分	順位和(4日)
1	基底配合	77.5
5	基底配合+8%グリコール酸	61.0
6	基底配合+8%グリコール酸+2.5%エタノール ^a	58.5
7	組成物#5+2.5%ターメリックエキス	80.0 ^b

a: ターメリックエキスの代わりにエタノールを存在させて試験した。

b: 組成物5及び6よりも有意に低炎症性である。

【0061】表2の結果から、4回の接触後、8%のグリコール酸と0.075%のレチノールを含む組成物（組成物#2）は基底配合物#1よりも有意に炎症性であったことが判明する。1%Sambucus（#4）または3%ブラックカラント種子油（#3）は炎症を有意に軽減しなかった。Sambucus及びブラックカラント種子油は公知の抗炎症剤である。しかしながら、どちらの物質もアルファヒドロキシ酸/レチノール誘発炎症の軽減に有効ではなかった。

【0062】対照的に、表2Aの結果が証明するように、ターメリックエキス（組成物#7）は組成物5（8

%グリコール酸含有）及び組成物6（8%グリコール酸とエタノール含有、この実験のより好適な対照）によって誘発される炎症を有意に軽減した。

【0063】比較実施例3

表3に示す成分を含有する組成物1、2及び11-14を実施例2に記載の炎症試験法で試験した。17人の被験者を試験した。得られた結果を表3にまとめる。順位和が大きいほど、炎症が少ない。

【0064】

【表5】

(10)

特開2001-2559

17

18

表 3

炎症試験結果

組成物#	成 分	順位和(4日)
1	基底配合	74.5*
2	基底配合+8%グリコール酸+0.075%レチノール	61.5
11	組成物#2+1%緑茶	51.0
12	組成物#2+0.1%2グリシルレチン酸	54.5
13	組成物#2+3%Quench T [†]	58.5
14	組成物#2+3%ポリオールプレポリマー-2**	57.0

* 統計的に組成物# 2 よりも低炎症性である。

* Centerchemの抗炎症剤(水、ブチレングリコール、コラナッツエキス、グアラナエキス及びマデエキス含有)。

** Penaderm, Inc. の抗炎症剤(CPTA名称PPG-12/SMDI)。

【0065】表3の結果から、試験した公知の抗炎症剤はいずれも組成物# 2 (8%のグリコール酸と0.075%のレチノールとを含有) によって誘発される炎症を有意に軽減できなかったことが明らかであろう。

【0066】実施例4

本発明の範囲内の典型的な水中油型エマルジョンを以下に示す。

【0067】

化学名	重量%
プロピレングリコール	1.0
グリセリン	1.0
ヒドロキシエチルセルロース	0.5
ケイ酸アルミニウムマグネシウム	0.5
イミダゾリジニルウレア	0.5
テトラナトリウムEDTA	0.05
ベトトラタム	2.0
パルミチン酸イソプロピル	5.0
ジメチコーン	0.5
コレステロール	0.5
セチルアルコール	0.5
イソステアリン酸	3.0
パルミチン酸レチニル	0.1
peg-40ステアレート	1.0
peg-100ステアレート	1.0
ステアリン酸ソルビタン	1.0
ターメリックエキス	0.5
グリコール酸	7.0
水酸化アンモニウム	pH4.0まで
脱イオン水	総量100%まで*

* 【0068】実施例5

本発明の範囲内の別の典型的な水中油型エマルジョンを以下に示す。

【0069】

化学名	重量%
プロピレングリコール	1.0
ヒドロキシエチルセルロース	0.5
ケイ酸アルミニウムマグネシウム	0.5
イミダゾリジニルウレア	0.2
ベトトラタム	2.0
パルミチン酸イソプロピル	5.0
ジメチコーン	0.5
コレステロール	0.5
ステアリン酸	3.0
イソステアリン酸	1.5
ステアリン酸グリセロール	1.5
peg-40ステアレート	1.0
peg-100ステアレート	1.0
ステアリン酸ソルビタン	1.0
セチルアルコール	0.5
ターメリックエキス	2.0
グリコール酸	10.0
水酸化アンモニウム	pH3.8まで
脱イオン水	総量100%まで

【0070】実施例6

本発明の範囲内の典型的な油中水型分散液を以下に示す。

【0071】

化学名	重量%
ネオペンタノン酸イソステアリル	20.0

(11)

特開 001-2559

19

20

ジオレイン酸ポリグリセリル-6	15.0
シクロメチコン	20.0
イソステアリン酸グリセリル	0.5
イソステアリン酸	0.5
セラミドIII	0.1
peg-5-ceteth-20	3.0
L-乳酸/乳酸カリウム	6.0
ヒドロキシカプリル酸	0.1
脱イオン水	1.3
ターメリックエキス	0.5

【0072】実施例7

*る。

本発明の範囲内で以下の水中油型エマルジョンを調製す*

【0073】

化学名	含量%
グリセリン	1.0
テトラナトリウムEDTA	0.1
セチルアルコール	1.0
ステアリルアルコール	1.0
鉱油	5.0
ジメチコン	1.0
シクロメチコン	0.5
ジメチコノール	0.2
polyquaternium-37	2.0
steareth-21	1.0
steareth-2	0.5
サリチル酸	2.0
ターメリックエキス	0.5
ドリエタノールアミン	pH3.0まで
脱イオン水	総量100%まで

【0074】実施例8

*る。

本発明の範囲内で以下の水中油型エマルジョンを調製す※30

【0075】

化学名	含量%
キサンタンガム	0.2
ジナトリウムEDTA	0.1
ナトリウムPCA	0.5
ジアゾジニルウレア	0.3
二酸化チタン	1.0
ステアリン酸	3.0
シクロメチコン	0.3
セチルアルコール	0.5
ステアリン酸グリセリル	0.5
peg-100ステアレート	0.5
steareth-2	0.2
レシチン	0.5
トコフェロール	0.2
メトキシシシナミン酸オクチル	6.0
ターメリックエキス	0.5
グリコール酸	3.0
リンゴ酸	2.0

(12)

特開2001-2559

21

22

トリエタノールアミン

pH3.8まで

脱イオン水

総量100%まで

【0076】実施例9

*る。

本発明の範囲内で以下の水中油型エマルジョンを調製す*

【0077】

化学名	重量%
全-トランスレチノイン酸	0.05
軽鉱油	10.0
ステアロキシトリメチルシラン及び	
ステアリルアルコール	5.0
ジメチコーン	2.0
ステアリン酸ステアリル	10.0
quaternium-15	3.0
peg-22ドデシルグリコールコポリマー	1.0
ターメリックエキス	0.1
ソルビトール	0.5
メチルパラベン	0.2
ジナトリウムEDTA	0.1
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.1
脱イオン水	総量100%まで

【0078】実施例10

20*る。

本発明の範囲内で以下の水中油型エマルジョンを調製す*

【0079】

化学名	重量%
スクアラン	20.0
マカダミア油	5.0
テトラオクタノール酸ペンタエリトリール	15.0
ベトローラム	5.0
ステアリン酸グリセリル	3.0
酢酸トコフェロール	0.5
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.15
レチノール	0.1
ターメリックエキス	0.25
クエン酸ナトリウム	1.0
アスコルビン酸	1.0
ブチレングリコール	2.0
グリセロール	2.0
ベントン粘土	0.2
ジナトリウムEDTA	0.05
脱イオン水	総量100%まで

【0080】本文中に説明及び記載した本発明の特定実施態様は単なる代表例であることを理解されたい。記載から明らかな教示を逸脱することなく本明細書に非限定★

★的に示唆した記載の実施態様に変更を加えることが可能である。従って、本発明の完全範囲の定義は特許請求の範囲の記載に基づく。

フロンページの続き

(51)Int.Cl.

識別記号

F i

キーワード(参考)

(13)

特開2001-2559

31/203
31/232
35/78
A 6 1 P 17/16
29/00

(72)発明者 ロンニ・リン・ワインコフ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07020. エツジウオーター、リバー・ロー
ド・45、ユニリーバー・リサーチ・ユー・
エス・インコーポレイテッド気付

31/203
31/232
35/78
A 6 1 P 17/16
29/00 C

(72)発明者 ローラ・ローズ・バランカー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07020. エツジウオーター、リバー・ロー
ド・45、ユニリーバー・リサーチ・ユー・
エス・インコーポレイテッド気付